Machine Translated by Google

Personer, der bruger hjælpemidler, kan muligvis ikke fuldt ud få adgang til oplysningerne i denne fil. For hjælp, send venligst en e-mail til: ocod@fda.hhs.gov og skriv 508 Accommodation og dokumentets titel i emnelinjen i din e-mail.

Machine Translated by Google

HOVEDPUNKTER I ORDINERINGSINFORMATIONEN

Disse hovedpunkter indeholder ikke alle de oplysninger, der er nødvendige for at bruge DAPTACEL sikkert og effektivt. Se den fulde produktinformation for DAPTACEL.

DAPTACEL (adsorberet difteri- og tetanustoksoider og acellulær kighostevaccine)

Suspension til intramuskulær injektion

Førstegangsgodkendelse i USA: 2002

-------------------------------SENESTE **STORE ÆNDRINGER** -------------------------

Dosering og administration (2.1) xx/202x

----------------------------INDIKATIONER OG BRUG----------------------------

ÿ DAPTACEL er en vaccine indiceret til aktiv immunisering mod difteri, stivkrampe og kighoste som en serie med fem doser til spædbørn og børn fra 6 uger til 6 år (før 7-års fødselsdag). (1)

-----------------------DOSERING OG ADMINISTRATION----------------------

ÿ Femdosis-immuniseringsserien består af en 0,5 ml intramuskulær injektion injektion administreret i alderen 2, 4, 6 og 15-20 måneder, og i alderen 4-6 år. (2.1, 2.2)

-----------------------DOSERINGSFORMER OG STYRKER----------------------

ÿ Injektionsvæske, suspension, leveret i enkeltdosis hætteglas (0,5 ml) (3)

---------------------------KONTRAINDIKATIONER- ...

ÿ Alvorlig allergisk reaktion (f.eks. anafylaksi) efter en tidligere dosis af en difteritoksoid, tetanustoksoid eller kighostevaccine eller en hvilken som helst bestanddel af DAPTACEL. (4.1)

ÿ Encefalopati inden for 7 dage efter en tidligere kighostevaccine uden anden identificerbar årsag. (4.2)

ÿ Progressiv neurologisk lidelse, indtil et behandlingsregime er etableret, og tilstanden er stabiliseret. (4.3)

------------------------ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER------------------------

ÿ Overvej fordele og risici nøje, før DAPTACEL administreres til personer med en historie med:

- feber ÿ40,5°C (105°F), hypotonisk-hyporesponsiv episode (HHE) eller vedvarende, utrøstelig gråd, der varer ÿ3 timer inden for 48 timer efter en tidligere kighostevaccine. (5.2)
- anfald inden for 3 dage efter en tidligere kighostevaccine. (5.2)

ÿ Hvis Guillain-Barré syndrom opstod inden for 6 uger efter modtagelse af en tidligere vaccine indeholdende tetanustoksoid, kan risikoen for Guillain-Barré syndrom være øget efter DAPTACEL. (5.3)

ÿ Til spædbørn og børn med tidligere anfald kan der gives et febernedsættende middel (i den anbefalede dosis i produktinformationen) samtidig med vaccination med DAPTACEL og i de næste 24 timer. (5.4)

ÿ Apnø efter intramuskulær vaccination er observeret hos nogle for tidligt fødte spædbørn. Beslutningen om, hvornår en intramuskulær vaccine, inklusive DAPTACEL, skal administreres til et for tidligt født spædbarn, bør baseres på en overvejelse af det enkelte spædbarns medicinske status og de potentielle fordele og risici ved vaccination. (5.7)

------------------------------BIVIRKNINGER------------------------------

ÿ Forekomsten af bivirkninger varierede efter dosisnummer, hvor systemiske reaktioner var hyppigst efter doser 1-3 og reaktioner på injektionsstedet hyppigst efter doser 4 og 5. Systemiske reaktioner, der forekom hos >50 % af forsøgspersonerne efter en hvilken som helst dosis, omfattede uro/irritabilitet, utrøstelig gråd og nedsat aktivitet/sløvhed. Feber ÿ38,0 °C forekom hos 6-16 % af amerikanske forsøgspersoner, afhængigt af dosisnummer. Reaktioner på injektionsstedet, der forekom hos >30 % af forsøgspersonerne efter en hvilken som helst dosis, omfattede ømhed, rødme og øget armomkreds. (6.1)

For at rapportere MISTÆNKEDE BIVIRKNINGER, kontakt Sanofi Pasteur Inc. på 1-800-822-2463 (1-800-VACCINE) eller VAERS på 1-800-822-7967 og http://vaers.hhs.gov.

--------------------------------LÆGEMIDDELINTERAKTIONER---------------------------------

ÿ I tilfælde hvor DAPTACEL og Menactra skal administreres til Børn i alderen 4 til 6 år bør de to vacciner administreres samtidigt, eller Menactra bør administreres før DAPTACEL. Administration af Menactra en måned efter DAPTACEL har vist sig at reducere meningokokantistofresponser på Menactra. (7.1)

ÿ Må ikke blandes med andre vacciner i samme sprøjte eller hætteglas. (7.1)

ÿ Immunsuppressive behandlinger kan reducere immunresponset på DAPTACEL. (7.2)

Se 17 for INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING.

Revideret: xx/202x

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER: INDHOLD*

1 INDIKATIONER OG BRUG
2 DOSERING OG ADMINISTRATION
2.1 Vaccinationsserie 2.2 Administration
3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER
4 KONTRAINDIKATIONER
4.1 Overfølsomhed
4.2 Encefalopati
4.3 Progressiv neurologisk lidelse
5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER
5.1 Håndtering af akutte allergiske reaktioner
5.2 Bivirkninger efter tidligere kighostevaccination
5.3 Guillain-Barré syndrom og brachial neuritis
5.4 Spædbørn og børn med tidligere anfald
5.5 Begrænsninger af vacciners effektivitet
5.6 Ændret immunkompetence
5.7 Apnø hos for tidligt fødte børn
5.8 Synkope
6 BIVIRKNINGER
6.1 Data fra kliniske studier 6.2 Erfaring efter markedsføring
7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER
7.1 Samtidig administration med andre vacciner
7.2 Immunsuppressive behandlinger
8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER
8.4 Pædiatrisk brug
11 BESKRIVELSE
12 KLINISK FARMAKOLOGI
12.1 Virkningsmekanisme
13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI
13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet
14 KLINISKE STUDIER
14.1 Difteri
14.2 Stivkrampe
14.3 Kighoste
14.4 Samtidig administrerede vacciner
15 REFERENCER
16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING
17 INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

* Afsnit eller underafsnit, der er udeladt fra den fulde produktinformation, er ikke opført.

Machine Translated by Google

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER

1 INDIKATIONER OG BRUG

DAPTACEL® er en vaccine indiceret til aktiv immunisering mod difteri, stivkrampe og kighoste som en serie med fem doser til spædbørn og børn fra 6 uger til 6 år (før syvårs fødselsdag).

2 DOSERING OG ADMINISTRATION

Kun til intramuskulær injektion.

2.1 Immuniseringsserie

DAPTACEL skal administreres som en serie på 5 doser i alderen 2, 4 og 6 måneder (med intervaller på 6-8 uger), i alderen 15-20 måneder og i alderen 4-6 år. Den første dosis kan gives allerede fra 6 ugers alderen. Fire doser DAPTACEL udgør et primært immuniseringsprogram mod kighoste. Den femte dosis er en booster til kighosteimmunisering. Tre doser DAPTACEL udgør et primært immuniseringsprogram mod difteri og stivkrampe. Den fjerde og femte dosis er boostere til difteri- og stivkrampeimmunisering. [Se *kliniske studier (14.1, 14.2, 14.3).]*

Blandede sekvenser af DAPTACEL og andre DTaP-holdige vacciner

DAPTACEL indeholder de samme kighosteantigener, fremstillet ved samme proces, som Pentacel® [difteri- og tetanustoxoider og acellulær kighosteadsorberet, inaktiveret poliovirus og hæmophilus b-konjugat (tetanustoksoidkonjugat) vaccine] og VAXELIS (difteri- og tetanustoxoider og acellulær kighoste, inaktiveret poliovirus, hæmophilus b-konjugat og hepatitis B-vaccine). Pentacel og VAXELIS indeholder dobbelt så meget afgiftet kighostetoksin (PT) og fire gange så meget filamentøst hæmagglutinin (FHA) som DAPTACEL.

DAPTACEL kan anvendes som en hvilken som helst af doserne i en 5-dosis DTaP-serie initieret med Pentacel eller VAXELIS.

Der er ingen tilgængelige data om sikkerheden og effektiviteten af at bruge blandede sekvenser af DAPTACEL- og DTaP-holdige vacciner fra forskellige producenter til successive doser af DTaP-vaccinationsserien.

2.2 Administration

Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration, når opløsning og beholder tillader det. Hvis en af disse tilstande er til stede, bør produktet ikke administreres.

Ryst hætteglasset godt lige før brug, indtil der opnås en ensartet, hvid, uklar suspension.

Træk og administrer en enkelt dosis på 0,5 ml DAPTACEL intramuskulært. Kassér ubrugt portion. Brug en separat steril nål og sprøjte til hver injektion. Det er ikke nødvendigt at skifte nål mellem udtrækning af vaccinen fra hætteglasset og injektion i en beholder, medmindre nålen er blevet beskadiget eller kontamineret. Hos spædbørn under 1 år er den anterolaterale del af låret den største muskel og er det foretrukne injektionssted. Hos ældre børn er

Machine Translated by Google

Deltoidmusklen er normalt stor nok til injektion. Vaccinen bør ikke injiceres i glutealområdet eller områder, hvor der kan være en større nervestamme.

Dette produkt må ikke administreres intravenøst eller subkutant.

DAPTACEL bør ikke kombineres ved rekonstituering eller blandes med andre vacciner.

3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER

DAPTACEL er en injektionsvæske, suspension i 0,5 ml enkeltdosis hætteglas. Se *beskrivelse (0)* for en komplet liste over ingredienser.

4 KONTRAINDIKATIONER

4.1 Overfølsomhed

En alvorlig allergisk reaktion (f.eks. anafylaksi) efter en tidligere dosis DAPTACEL eller en anden tetanustoxoid, difteritoksoid eller kighostevaccine eller en anden komponent i denne vaccine er en kontraindikation for administration af DAPTACEL. [Se *beskrivelse (0).]* På grund af usikkerhed om, hvilken komponent i vaccinen der kan være ansvarlig, bør ingen af komponenterne administreres. Alternativt kan sådanne personer henvises til en allergolog til evaluering, hvis yderligere immuniseringer skal overvejes.

4.2 Encefalopati

Encefalopati (f.eks. koma, nedsat bevidsthedsniveau, forlængede anfald) inden for 7 dage efter en tidligere dosis af en kighostevaccine, der ikke kan tilskrives en anden identificerbar årsag, er en kontraindikation for administration af enhver kighostevaccine, herunder DAPTACEL.

4.3 Progressiv neurologisk lidelse

Progressiv neurologisk lidelse, herunder infantile spasmer, ukontrolleret epilepsi eller progressiv encefalopati, er en kontraindikation for administration af enhver kighosteholdig vaccine, inklusive DAPTACEL. Kighostevaccine bør ikke gives til personer med sådanne tilstande, før der er etableret et behandlingsprogram, og tilstanden er stabiliseret.

5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

5.1 Håndtering af akutte allergiske reaktioner

Adrenalinhydrochloridopløsning (1:1.000) og andre passende midler og udstyr skal være tilgængelige til øjeblikkelig brug i tilfælde af en anafylaktisk eller akut overfølsomhedsreaktion.

5.2 Bivirkninger efter tidligere kighostevaccination

Hvis en af følgende hændelser opstår inden for den angivne periode efter administration af en helcelle-pertussisvaccine eller en vaccine, der indeholder en acellulær pertussiskomponent, bør beslutningen om at administrere DAPTACEL baseres på en nøje overvejelse af potentielle fordele og mulige risici. [Se *Dosering og administration (2.1).]*

- Temperatur på ÿ40,5°C (105°F) inden for 48 timer, som ikke kan tilskrives en anden identificerbar årsag årsag.
- Kollaps eller shocklignende tilstand (hypotonisk-hyporesponsiv episode [HHE]) inden for 48 timer.
- Vedvarende, utrøstelig gråd af ÿ3 timers varighed inden for 48 timer.
- Anfald med eller uden feber inden for 3 dage.

5.3 Guillain-Barré syndrom og brachial neuritis

En gennemgang foretaget af Institute of Medicine fandt tegn på en årsagssammenhæng mellem tetanustoxoid og både brachialis neuritis og Guillain-Barré syndrom. (1) Hvis Guillain-Barré syndrom opstod inden for 6 uger efter modtagelse af en tidligere vaccine indeholdende tetanustoxoid, kan risikoen for Guillain-Barré syndrom være øget efter DAPTACEL.

5.4 Spædbørn og børn med tidligere anfald

Til spædbørn eller børn med tidligere anfald kan et passende febernedsættende middel administreres (i den anbefalede dosis i produktinformationen) samtidig med vaccination med en vaccine, der indeholder en acellulær kighostekomponent (inklusive DAPTACEL) og i de følgende 24 timer for at reducere risikoen for feber efter vaccination.

5.5 Begrænsninger af vacciners effektivitet

Vaccination med DAPTACEL beskytter muligvis ikke alle personer.

5.6 Ændret immunkompetence

Hvis DAPTACEL administreres til immunkompromitterede personer, herunder personer, der modtager immunsuppressiv behandling, kan det forventede immunrespons muligvis ikke opnås. [Se *Immunsuppressiv behandling (7.2).]*

5.7 Apnø hos for tidligt fødte børn

Apnø efter intramuskulær vaccination er blevet observeret hos nogle for tidligt fødte spædbørn. Beslutningen om, hvornår en intramuskulær vaccine, inklusive DAPTACEL, skal administreres til et for tidligt født spædbarn, bør baseres på en overvejelse af det enkelte spædbarns medicinske status og de potentielle fordele og risici ved vaccination.

5.8 Synkope

Der er rapporteret om synkope (besvimelse) efter vaccination med DAPTACEL. Der bør være procedurer på plads for at undgå skader forårsaget af besvimelse.

Machine Translated by Google

6 BIVIRKNINGER

6.1 Data fra kliniske studier

Da kliniske forsøg udføres under vidt forskellige forhold, er bivirkningsrater Observerede rater i kliniske forsøg med en vaccine kan ikke direkte sammenlignes med rater i kliniske forsøg med en anden vaccine og afspejler muligvis ikke de rater, der observeres i praksis. Bivirkningen Information fra kliniske forsøg giver dog grundlag for at identificere bivirkningerne der synes at være relateret til vaccinebrug og tilnærmelsesvis forekomsten af disse hændelser.

Cirka 18.000 doser DAPTACEL er blevet administreret til spædbørn og børn i 9 kliniske studier. Heraf blev 3 doser DAPTACEL administreret til 4.998 børn, 4 doser DAPTACEL blev administreret til 1.725 børn, og 5 doser DAPTACEL blev administreret til 485 børn. I alt 989 børn modtog 1 dosis DAPTACEL efter 4 tidligere doser Pentacel.

I et randomiseret, dobbeltblindet, effektivitetsstudie af kighostevacciner, Sweden I Efficacy Trial, udført i Sverige i perioden 1992-1995, blev sikkerheden af DAPTACEL sammenlignet med DT og en helcelle-kighoste-DTP-vaccine. Et standard dagbogskort blev ført i 14 dage efter hver dosis, og der blev foretaget opfølgende telefonopkald 1 og 14 dage efter hver injektion. Der blev foretaget telefonopkald månedligt for at overvåge forekomsten af alvorlige hændelser og/eller hospitalsindlæggelser i de 2 måneder efter den sidste injektion. Der var færre af de anmodede almindelige lokale og systemiske reaktioner efter DAPTACEL end efter helcelle-kighoste-DTP-vaccinen. Som vist i tabel 1 havde de 2.587 spædbørn, der fik DAPTACEL i alderen 2, 4 og 6 måneder, lignende reaktionsrater inden for 24 timer som modtagere af DT og signifikant lavere rater end spædbørn, der fik helcelle-kighoste-DTP.

Machine Translated by Google

Tabel 1: Procentdel af spædbørn fra Sverige I Effektforsøg med lokal eller systemisk behandling
Reaktioner inden for 24 timer efter dosis 1, 2 og 3 af DAPTACEL sammenlignet med DT og helcelle-pertussis DTP-vacciner

Tilfælde	Dosis 1 (2 MÅNEDER) DAPTACEL N = 2.587	Dosis1 (2 MÅNEDER) DT N = 2.574	Dosis 1 (2 MÅNEDS) DTP N = 2.102	Dosis 2 (4 MÅNEDS) DAPTACEL N = 2.563	Dosis 2 (4 MÅNEDS) DT N = 2.555	Dosis 2 (4 MÅNEDER) DTP N = 2.040	Dosis 3 (6 MÅNEDER) DAPTACEL N = 2.549	Dosis 3 (6 MÅNEDER) DT N = 2.538	Dosis 3 (6 MÅNEDER) DTP N = 2.001
Lokal									
Ømhed (Enhver)	8,0*	8.4	59,5	10,1*	10,3	60,2	10,8*	10,0	50,0
Rødme ÿ2 cm	0,3*	0,3	6.0	1,0*	0,8	5.1	3,7*	2.4	6.4
Hævelse ÿ2 cm	0,9*	0,7	10.6	1,6*	2,0	10,0	6,3*†	3,9	10,5
Systemisk									
Feber‡ ÿ38°C (100,4°F)	7,8*	7,6	72,3	19,1*	18,4	74,3	23,6*	22,1	65,1
Frygtighed§	32,3	33,0	82,1	39,6	39,8	85,4	35,9	37,7	73,0
Anoreksi	11,2*	10.3	39,2	9,1*	8,1	25,6	8,4*	7,7	17,5
Døsighed	32,7*	32,0	56,9	25,9*	25,6	50,6	18,9*	20,6	37,6
Græder ÿ1 time	1,7*	1.6	11.8	2,5*	2,7	9.3	1,2*	1.0	3.3
Opkastning	6,9*	6.3	9,5	5,2¶	5,8	7.4	4.3	5.2	5,5

DT: Svenske nationale biologiske laboratorier
DTP: helcelle-kighoste-DTP, Sanofi Pasteur Inc.
N = Antal evaluerbare forsøgspersoner
* p<0,001: DAPTACEL versus helcelle-pertussis DTP
† p < 0,0001: DAPTACEL versus DT
‡ Rektal temperatur. Der
§ blev ikke foretaget statistiske sammenligninger for denne variabel.
¶ p<0,003: DAPTACEL versus helcelle-pertussis DTP

Forekomsten af alvorlige og mindre almindelige udvalgte systemiske hændelser i Sweden I Efficacy Trial er opsummeret i

Machine Translated by Google

Tabel 2.

Machine Translated by Google

Tabel 2: Udvalgte systemiske hændelser: Rater pr. 1.000 doser efter vaccination kl. 2, 4 og 6 Måneder i alderen i Sverige I Effektforsøg

TILFÆLDE	Dosis 1 (2 MÅNEDER) DAPTACEL N = 2.587	Dosis 1 (2 MÅNEDER) DT N = 2.574	Dosis 1 (2 MÅNEDER) DTP N = 2.102	Dosis 1 (4 MÅNEDER) DAPTACEL N = 2.565	Dosis 1 (4 MÅNEDER) DT N = 2556	Dosis 1 (4 MÅNEDER) DTP N = 2.040	Dosis 3 (6 MÅNEDER) DAPTACEL N = 2.551	Dosis 3 (6 MÅNEDER) DT N = 2.539	Dosis 3 (6 MÅNEDER) DTP N = 2.002
Rektal temperatur ÿ40 °C (104°F) inden for 48 timer efter vaccination	0,39	0,78	3,33	0	0,78	3,43	0,39	1.18	6,99
Hypotonisk-hyporesponsiv episode inden for 24 timer efter vaccination	0	0	1.9	0	0	0,49	0,39	0	0
Vedvarende gråd i ÿ3 timer inden for 24 timer efter vaccination	1.16	0	8.09	0,39	0,39	1,96	0	0	1.0
Anfald inden for 72 timer efter vaccination	0	0,39	0	0	0,39	0,49	0	0,39	0

DT: Svenske nationale biologiske laboratorier
DTP: helcelle-kighoste-DTP, Sanofi Pasteur Inc.
N = Antal evaluerbare forsøgspersoner

I Sverige I-effektforsøget blev der observeret ét tilfælde af hævelse i hele ekstremiteten og generaliserede symptomer med remission inden for 24 timer efter dosis 2 af DAPTACEL. Der blev ikke observeret episoder med anafylaksi eller encefalopati. Der blev ikke rapporteret nogen anfald inden for 3 dage efter vaccination med DAPTACEL. I løbet af hele studieperioden blev der rapporteret 6 anfald i DAPTACEL-gruppen, 9 i DT-gruppen og 3 i helcelle-kighoste-DTP-gruppen, med samlede rater på henholdsvis 2,3, 3,5 og 1,4 pr. 1.000 vaccinerede. Der blev rapporteret ét tilfælde af infantile spasmer i DAPTACEL-gruppen. Der var ingen tilfælde af invasiv bakteriel infektion eller død.

Machine Translated by Google

I et amerikansk studie fik børn 4 doser DAPTACEL i alderen 2, 4, 6 og 15-17 måneder. I alt 1.454 børn fik DAPTACEL og blev inkluderet i sikkerhedsanalyserne. Af disse var 51,7 % kvinder, 77,2 % kaukasiske, 6,3 % sorte, 6,5 % latinamerikanere, 0,9 % asiatiske og 9,1 % andre racer. Brugen af DAPTACEL som en femte dosis DTaP-vaccine blev evalueret i 2 efterfølgende amerikanske kliniske studier. I et studie fik i alt 485 børn DAPTACEL i alderen 4-6 år efter 4 tidligere doser DAPTACEL i spædbarnsalderen (DAPTACEL-primet). I et separat studie blev en I alt 989 børn fik DAPTACEL i alderen 4-6 år efter 4 tidligere doser Pentacel i spædbarnsalderen (Pentacel-primet). Børnene, der blev inkluderet i disse studier med femte dosis, var ikke-tilfældige undergrupper af deltagere fra tidligere DAPTACEL- eller Pentacel-studier. Undergrupperne var repræsentative for alle børn, der fik 4 doser DAPTACEL eller Pentacel i de tidligere studier med hensyn til hyppigheden af anmodede lokale og systemiske bivirkninger efter den fjerde dosis.

I det amerikanske 4-dosis DAPTACEL-studie blev DAPTACEL administreret samtidig med *Haemophilus influenzae* type b (Hib) konjugatvaccine (tetanus toxoid konjugat) (Sanofi Pasteur SA), inaktiveret poliovirusvaccine (IPV) (Sanofi Pasteur SA) og 7-valent pneumokokkonjugatvaccine (Wyeth Pharmaceuticals Inc.) i alderen 2, 4 og 6 måneder. Spædbørn havde fået den første dosis hepatitis B-vaccine i alderen 0 måneder. I alderen 2 og 6 måneder blev hepatitis B-vaccine (rekombinant) (Merck & Co., Inc.) også administreret samtidig med DAPTACEL. Baseret på tilfældig tildeling blev den fjerde dosis DAPTACEL administreret enten alene; samtidig med Hib-konjugatvaccine (tetanus toxoid konjugat); eller samtidig med Hib-konjugatvaccine (tetanustoksoidkonjugat), 7-valent pneumokokkonjugatvaccine, mæslinge-, fåresyge-, røde hunde-vaccine (MMR) (Merck & Co., Inc.) og skoldkoppevaccine (Merck & Co., Inc.).
I studierne med femte dosis blev DAPTACEL administreret samtidigt med IPV (alle DAPTACEL-primede forsøgspersoner og 47 % af Pentacel-primede forsøgspersoner) og MFR-vaccine.

I amerikanske studier er forekomsten af anmodede lokale og systemiske bivirkninger anført i tabel 3 blev registreret dagligt af forældre eller værger i dag 0-7 efter vaccination. For dag 0 og 1 efter de første tre doser DAPTACEL blev der også undersøgt tegn og symptomer på HHE.
Der blev foretaget periodiske telefonopkald for at forhøre sig om bivirkninger. Alvorlige bivirkninger blev overvåget i løbet af de tre studier, indtil 6 måneder efter den sidste dosis DAPTACEL.

Forekomsten og sværhedsgraden af udvalgte lokale og systemiske bivirkninger, der forekom inden for 3 dage efter hver dosis DAPTACEL, er vist i tabel 3. Forekomsten af rødme, ømhed og hævelse på DAPTACEL-injektionsstedet steg med den fjerde og femte dosis, med de højeste rater rapporteret efter den femte dosis. Forekomsten af rødme, ømhed og hævelse på DAPTACEL-injektionsstedet steg tilsvarende, når DAPTACEL blev givet som en femte dosis DTaP-vaccine til børn, der blev primeret med Pentacel.

Machine Translated by Google

Tabel 3: Antal (procentdel) børn fra amerikanske studier med udvalgte anmodede lokale og systemiske bivirkninger efter sværhedsgrad, der opstod mellem 0 og 3 dage efter Hver dosis DAPTACEL

	Dosis 1* N = 1390-1406 %	Dosis 2* N = 1346-1360 %	Dosis 3* N = 1301-1312 %	Dosis 4* N = 1118-1144 %	Dosis 5 DAPTACEL-grundet* N = 473-481 %	Dosis 5 Pentacel-grundet* N = 936-981 %
Reaktioner på injektionsstedet (DAPTACEL injektionssted)						
Rødme						
>5 mm	6.2	7.1	9.6	17.3	35,8	20.2
25-50 mm	0,6	0,5	1.9	6.3	10.4	6,8
>50 mm	0,4	0,1	0,0	3.1	15,8	6.6
Hævelse						
>5 mm	4.0	4.0	6,5	11.7	23,9	12,0
25-50 mm	1.2	0,6	1.0	3.2	5,8	4.1
>50 mm	0,4	0,1	0,1	1.6	7,7	2,9
Ømhed†						
Enhver	48,8	38,2	40,9	49,5	61,5	50,0
Moderat	16,5	9,9	10,6	12,3	11,2	7.4
Alvorlig	4,1	2,3	1,7	2,2	1,7	0,3
Forøgelse af arm Omkreds‡						
>5 mm	-	-	-	30,1	38,3	28,6
20 - 40 mm	-	-	-	7,0	14,0	7,6
>40 mm	-	-	-	0,4	1,5	1.2
Interferens med Normal aktivitet af Arm§						
Enhver	-	-	-	-	20,4	8,8
Moderat	-	-	-	-	5,6	1.7
Alvorlig	-	-	-	-	0,4	0,0
Systemiske reaktioner						
Feber¶						
ÿ38,0°C	9,3	16,1	15,8	10,5	6,1	4.6
>38,5-39,5°C	1,5	3,9	4,8	2,7	2,1	2.0
>39,5°C	0,1	0,4	0,3	0,7	0,2	0,2
Nedsat Aktivitet/Sløvhed#						
Enhver	51,1	37,4	33,2	25,3	21,0	12.6
Moderat	23,0	14,4	12,1	8,2	5,8	3.6
Alvorlig	1,2	1,4	0,6	1,0	0,8	0,4
Uforbederlig grådÞ						
Enhver	58,5	51,4	47,9	37,1	14,1	7.2
Moderat	14,2	12,6	10,8	7,7	3,5	1.9
Alvorlig	2,2	3,4	1,4	1,5	0,4	0,3

Machine Translated by Google

	Dosis 1* N = 1390-1406 %	Dosis 2* N = 1346-1360 %	Dosis 3* N = 1301-1312 %	Dosis 4* N = 1118-1144 %	Dosis 5 DAPTACEL-grundet* N = 473-481 %	Dosis 5 Pentacel-grundet* N = 936-981 %
Psykisk stress/irritabilitetÿ						
Enhver	75,8	70,7	67,1	54,4	34,9	22,9
Moderat	27,7	25,0	22,0	16,3	7,5	5.3
Alvorlig	5,6	5,5	4,3	3,9	0,4	0,5

* I et amerikansk studie fik børn fire doser DAPTACEL. En ikke-tilfældig delmængde af disse børn fik en femte dosis DAPTACEL i et efterfølgende studie. En ikke-tilfældig delmængde af børn, der tidligere var blevet vaccineret med 4 doser Pentacel i tidligere kliniske studier, fik en dosis DAPTACEL i alderen 4-6 år som den femte dosis DTaP-vaccine i et andet klinisk studie.

† Doser 1-4 - Moderat: forsøgspersonen græder, når stedet berøres; Svær: forsøgspersonen græder, når ben eller arm bevæges. Dosis 5 - Moderat: forstyrret aktiviteter, men krævede ikke lægehjælp eller fravær; Svær: uarbejdsdygtig, ude af stand til at udføre sædvanlige aktiviteter, kan have/eller kræve lægehjælp eller fravær.

‡ Omkredsen af den DAPTACEL-injicerede arm i armhuleniveau blev kun overvåget efter den fjerde og femte dosis. Stigningen i armomkreds blev beregnet ved at trække baseline-omkredsen før vaccination (dag 0) fra omkredsen efter vaccination.

§ Moderat: nedsat brug af armen, men krævede ikke lægehjælp eller fravær; Alvorlig: uarbejdsdygtighed, afvisning at bevæge armen, kan have/eller kræve lægehjælp eller fravær.

¶ For doserne 1-3 blev 53,7 % af temperaturerne målt rektalt, 45,1 % blev målt i armhulen, 1,0 % blev målt oralt, og 0,1% blev målt ad en uspecificeret vej. For dosis 4 blev 35,7% af temperaturerne målt rektalt, 62,3% blev målt i armhulen, 1,5% blev målt oralt, og 0,5% blev målt ad en uspecificeret vej. For dosis 5 hos børn behandlet med DAPTACEL blev 0,2% af temperaturerne målt rektalt, 11,3% blev målt i armhulen, og 88,4% blev målt oralt. For dosis 5 hos børn behandlet med Pentacel blev 0,2% af temperaturerne målt rektalt, 0,5% blev målt i trommehinden, 17% blev målt i armhulen, og 81,7% blev målt oralt. Feber er baseret på faktiske temperaturer registreret uden justeringer af målingen for vejen.

Dosis 1-4 - Moderat: forstyrrer og begrænser daglig aktivitet, mindre interaktiv; Svær: invaliderende (ikke interesseret i sædvanlige daglige aktiviteter, forsøgspersonen kan ikke lokkes til at interagere med omsorgspersonen). Dosis 5 - Moderat: forstyrret aktiviteter, men krævede ikke lægehjælp eller fravær; Svær: uarbejdsdygtig, ude af stand til at udføre sædvanlige aktiviteter, kan have/ eller kræve lægehjælp eller fravær.

Þ Doser 1-4 - Moderat: 1 til 3 timers utrøstelig gråd; Svær: >3 timers utrøstelig gråd. Dosis 5 - Moderat: forstyrret aktiviteter, men krævede ikke lægehjælp eller fravær; Alvorlig: uarbejdsdygtig, ude af stand til at udføre sædvanlige aktiviteter, kan have/eller kræve lægehjælp eller fravær.

ÿ Doser 1-4 - Moderat: Irritabilitet i 1 til 3 timer; Svær: irritabilitet i >3 timer. Dosis 5 - Moderat: forstyrret aktiviteter, men krævede ikke lægehjælp eller fravær; Alvorlig: uarbejdsdygtig, ude af stand til at udføre sædvanlige aktiviteter, kan have/eller krævet lægehjælp eller fravær.

I det amerikanske studie, hvor børn fik 4 doser DAPTACEL, oplevede 5 (0,3%) af 1.454 forsøgspersoner, der fik DAPTACEL, et anfald inden for 60 dage efter en hvilken som helst dosis DAPTACEL. Ét anfald forekom inden for 7 dage efter vaccination: et spædbarn, der oplevede et afebrilt anfald med apnø på dagen for den første vaccination. Tre andre tilfælde af anfald forekom mellem 8 og 30 dage efter vaccination. Af de anfald, der forekom inden for 60 dage efter vaccination, var 3 forbundet med feber. I dette studie var der ingen rapporterede tilfælde af HHE efter DAPTACEL. Der var ét dødsfald på grund af aspiration 222 dage efter vaccination hos en forsøgsperson med ependymom. Inden for 30 dage efter en hvilken som helst dosis DAPTACEL rapporterede 57 (3,9%) forsøgspersoner mindst én alvorlig bivirkning. I denne periode var den hyppigst rapporterede alvorlige bivirkning bronkiolitis, rapporteret hos 28 (1,9%)

Machine Translated by Google

Andre alvorlige bivirkninger, der forekom inden for 30 dage efter DAPTACEL, omfatter tre tilfælde af lungebetændelse, to tilfælde af meningitis og ét tilfælde af hver af sepsis, kighoste (efter dosis 1), irritabilitet og manglende reaktionsevne.

I det amerikanske studie, hvor DAPTACEL blev administreret som en femte DTaP-dosis til DAPTACEL-primede forsøgspersoner, rapporterede 1 (0,2%) forsøgsperson 2 alvorlige bivirkninger (bronkospasme og hypoxi) inden for 30 dage efter den femte på hinanden følgende dosis af DAPTACEL. I det amerikanske studie, hvor DAPTACEL blev administreret som en femte DTaP-dosis til Pentacel-primede forsøgspersoner, rapporterede 4 (0,4%) forsøgspersoner en eller flere alvorlige bivirkninger (astma og lungebetændelse; idiopatisk trombocytopenisk purpura; opkastning; cellulitis ikke på injektionsstedet) inden for 30 dage efter DAPTACEL. I disse to studier var der ingen rapporter om anfald inden for 30 dage efter DAPTACEL hos hverken de DAPTACEL-primede forsøgspersoner eller de Pentacel-primede forsøgspersoner.

I et andet studie (Sweden II Efficacy Trial) blev 3 DTaP-vacciner og en helcelle-pertussis DTP-vaccine, hvoraf ingen er godkendt i USA, evalueret for at vurdere relativ sikkerhed og effekt. Dette studie omfattede HCPDT, en vaccine lavet af de samme komponenter som DAPTACEL, men indeholdende dobbelt så meget afgiftet PT og fire gange så meget FHA (20 mcg afgiftet PT og 20 mcg FHA). HHE blev observeret efter 29 (0,047%) af 61.220 doser HCPDT; 16 (0,026%) af 61.219 doser af en acellulær pertussisvaccine fremstillet af en anden producent; og 34 (0,056%) af 60.792 doser af en helcelle-pertussis DTP-vaccine. Der var 4 yderligere tilfælde af HHE i andre studier, der anvendte HCPDT-vaccinen, med en samlet rate på 33 (0,047%) i 69.525 doser.

I et randomiseret, parallelt gruppe, amerikansk multicenter klinisk forsøg udført på børn i alderen 4 til 6 år blev DAPTACEL administreret som følger: samtidig med IPV (Sanofi Pasteur SA) efterfulgt 30 dage senere af Menactra® [Meningokokinfektion (Grupper A, C, Y og W-135)] Polysaccharid Difteritoksoid Konjugatvaccine, Sanofi Pasteur Inc.] [Gruppe A]; samtidig med Menactra efterfulgt 30 dage senere af IPV [Gruppe B]; eller 30 dage efter samtidig administration af Menactra og IPV [Gruppe C]. Anmodede reaktioner på injektionsstedet og systemiske reaktioner blev registreret i et dagbogskort i 7 på hinanden følgende dage efter hver vaccination. For alle studiegrupper var den hyppigst rapporterede lokale reaktion på DAPTACEL-injektionsstedet smerter: 71,7 %, 69,4 % og 52,1 % af forsøgspersonerne i henholdsvis gruppe A, B og C. For alle studiegrupper var den hyppigst rapporterede systemiske reaktion efter DAPTACEL-vaccination muskelsmerter: 46,2 %, 37,3 % og 25,8 % af forsøgspersonerne i henholdsvis gruppe A, B og C. Feber >39,5ºC forekom hos <1,0 % i alle grupper.

6.2 Erfaring efter markedsføring

Følgende bivirkninger er blevet spontant rapporteret under brug af DAPTACEL efter markedsføring i USA og andre lande. Da disse hændelser rapporteres frivilligt fra en population af usikker størrelse, er det muligvis ikke muligt at estimere deres hyppighed pålideligt eller fastslå en årsagssammenhæng med vaccineeksponering.

Følgende bivirkninger blev inkluderet baseret på en eller flere af følgende faktorer: sværhedsgrad, rapporteringshyppighed eller bevisstyrke for en årsagssammenhæng med DAPTACEL.

- **Blod- og lymfesygdomme**

  Lymfadenopati

- **Hjertesygdomme**

Machine Translated by Google

Cyanose

- **Mave-tarmlidelser**

Kvalme, diarré

- **Generelle lidelser og reaktioner på administrationsstedet**

Lokale reaktioner: smerter på injektionsstedet, udslæt på injektionsstedet, knude på injektionsstedet, forstørrelse på injektionsstedet, omfattende hævelse af det injicerede lem (inklusive hævelse, der involverer tilstødende led).

- **Infektioner og parasitære sygdomme**

Cellulitis på injektionsstedet, cellulitis, absces på injektionsstedet

- **Forstyrrelser i immunsystemet**

Overfølsomhed, allergisk reaktion, anafylaktisk reaktion (ødem, ansigtsødem, hævelse i ansigtet, kløe, generaliseret udslæt) og andre typer udslæt (erytematøst, makulært, makulopapulært)

- **Nervesystemets lidelser**

Krampeanfald: feberkramper, grand mal-kramper, partielle anfald
HHE, hypotoni, døsighed, synkope

- **Psykiatriske lidelser**

Skrigende

7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER

7.1 Samtidig administration med andre vacciner

I kliniske forsøg blev DAPTACEL administreret samtidig med en eller flere af følgende amerikansk godkendte vacciner: Hib-konjugatvaccine, IPV, hepatitis B-vaccine, pneumokok-konjugatvaccine, meningokok- (gruppe A, C, Y og W-135) polysaccharid difteritoksoid-konjugatvaccine, MMR-vaccine og skoldkoppevaccine. [Se *Bivirkninger (6.1)* og *Kliniske studier (0).]* Når DAPTACEL gives samtidig med en anden injicerbar vaccine(r), skal vaccinerne administreres med forskellige sprøjter og på forskellige injektionssteder.

I tilfælde hvor DAPTACEL og Menactra skal gives til børn i alderen 4 til 6 år, bør de to vacciner gives samtidigt, eller Menactra bør gives før DAPTACEL. Administration af Menactra en måned efter DAPTACEL har vist sig at reducere meningokokantistofresponser på Menactra. [Se *Bivirkninger (6.1)* og *Kliniske studier (0).]*

7.2 Immunsuppressive behandlinger

Immunsuppressive behandlinger, herunder bestråling, antimetabolitter, alkylerende midler, cytotoksiske lægemidler og kortikosteroider (anvendt i større doser end fysiologiske), kan reducere immunresponset på DAPTACEL.

8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER

8.4 Pædiatrisk brug

DAPTACEL er ikke indiceret til brug hos spædbørn under 6 uger eller børn på 7 år og derover. DAPTACELs sikkerhed og effektivitet i disse aldersgrupper er ikke blevet fastslået.

11 BESKRIVELSE

DAPTACEL er en steril isotonisk suspension af pertussisantigener og difteri- og tetanustoksoider adsorberet på aluminiumphosphat til intramuskulær injektion.

Hver dosis på 0,5 ml indeholder 15 Lf difteritoksoid, 5 Lf tetanustoksoid og acellulære pertussisantigener [10 mcg afgiftet pertussistoksin (PT), 5 mcg filamentøst hæmagglutinin (FHA), 3 mcg pertactin (PRN) og 5 mcg fimbrier type 2 og 3 (FIM)].

Andre ingredienser pr. 0,5 ml dosis inkluderer 1,5 mg aluminiumfosfat (0,33 mg aluminium) som adjuvans, ÿ5 mcg restformaldehyd, <50 ng restglutaraldehyd og 3,3 mg (0,6% v/v) 2-phenoxyethanol (ikke som konserveringsmiddel).

Komponenterne i den acellulære kighostevaccine fremstilles af *Bordetella pertussis*- kulturer dyrket i Stainer-Scholte-medium (2) modificeret ved tilsætning af casaminosyrer og dimethyl-beta-cyclodextrin. PT, FHA og PRN isoleres separat fra det overliggende dyrkningsmedium. FIM-komponenterne ekstraheres og co-renses fra bakteriecellerne.
Pertussis-antigener oprenses ved sekventiel filtrering, saltudfældning, ultrafiltrering og kromatografi. PT afgiftes med glutaraldehyd. FHA behandles med formaldehyd, og de resterende aldehyder fjernes ved ultrafiltrering. De individuelle antigener adsorberes separat på aluminiumfosfat.

Corynebacterium diphtheriae dyrkes i modificeret Muellers vækstmedium. (3) Efter oprensning ved ammoniumsulfatfraktionering afgiftes difteritoksin med formaldehyd.
og diafiltreret. *Clostridium tetani* dyrkes i modificeret Mueller-Miller-casaminosyremedium uden oksehjerteinfusion. (4) Tetanustoksin afgiftes med formaldehyd og renses ved ammoniumsulfatfraktionering og diafiltrering. Difteri- og tetanustoxoider adsorberes individuelt på aluminiumfosfat.

De adsorberede difteri-, tetanus- og acellulære kighostekomponenter kombineres med aluminiumfosfat (som adjuvans), 2-phenoxyethanol (ikke som konserveringsmiddel) og vand til injektionsvæsker.

Både difteri- og tetanustoksoider inducerer mindst 2 enheder antitoksin pr. ml i marsvinepotenstesten. Potensen af de acellulære pertussisvaccinekomponenter bestemmes af antistofresponset hos immuniserede mus på afgiftet PT, FHA, PRN og FIM, målt ved enzymbundet immunosorbentassay (ELISA).

12 KLINISK FARMAKOLOGI

12.1 Virkningsmekanisme

Difteri

Difteri er en akut toksinmedieret sygdom forårsaget af toksogene stammer af *C. diphtheriae.*
Beskyttelse mod sygdom skyldes udviklingen af neutraliserende antistoffer mod difteritoksin. Et serumniveau af difteritoksin på 0,01 IE/ml er det laveste niveau, der giver en vis grad af

Machine Translated by Google

beskyttelse. Antitoksinniveauer på mindst 0,1 IE/ml betragtes generelt som beskyttende. (5) Niveauer på 1,0 IE/ml er blevet forbundet med langvarig beskyttelse. (6)

Stivkrampe

Tetanus er en akut sygdom forårsaget af et ekstremt potent neurotoksin produceret af C. tetani. Beskyttelse mod sygdom skyldes udviklingen af neutraliserende antistoffer mod tetanustoksin. Et serumniveau af tetanusantitoksin på mindst 0,01 IE/ml, målt ved neutraliseringsanalyse, betragtes som det minimale beskyttelsesniveau. (5) (7) Et tetanusantitoksinniveau ÿ0,1 IE/ml, målt ved den ELISA, der anvendes i kliniske studier af DAPTACEL, betragtes som beskyttende.

Kighoste

Kighoste (pertussis) er en luftvejssygdom forårsaget af B. pertussis. Denne gramnegative coccobacillus producerer en række biologisk aktive komponenter, selvom deres rolle i enten patogenesen af eller immuniteten over for kighoste ikke er blevet klart defineret.

13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI

13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet

DAPTACEL er ikke blevet evalueret for kræftfremkaldende eller mutagent potentiale eller nedsat fertilitet.

14 KLINISKE STUDIER

14.1 Difteri

I et amerikansk studie, hvor børn fik 4 doser DAPTACEL i alderen 2, 4, 6 og 15-17 måneder, opnåede 100 % (N = 1.099) difteri-antitoksinniveauer på ÿ0,01 IE/ml efter den tredje dosis, og 98,5 % opnåede difteri-antitoksinniveauer på ÿ0,10 IE/ml. Blandt en tilfældig undergruppe af børn, der fik den fjerde dosis DAPTACEL i alderen 15-16 måneder, opnåede 96,5 % (N = 659) difteri-antitoksinniveauer på ÿ1,0 IE/ml efter den fjerde dosis.

14.2 Stivkrampe

I et amerikansk studie, hvor børn fik 4 doser DAPTACEL i alderen 2, 4, 6 og 15-17 måneder, opnåede 100 % (N = 1.037) tetanusantitoksinniveauer på ÿ0,10 IE/ml efter den tredje dosis.
Blandt en tilfældig undergruppe af børn, der fik den fjerde dosis DAPTACEL i alderen 15-16 måneder, opnåede 98,8 % (N = 681) tetanusantitoksinniveauer på ÿ1,0 IE/ml efter den fjerde dosis.

14.3 Kighoste

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret effekt- og sikkerhedsstudie blev udført i Sverige i perioden 1992-1995 (Sweden I Efficacy Trial) under sponsorering af National Institute of Allergy and Infectious Diseases. I alt 9.829 spædbørn modtog en af 4 vacciner: DAPTACEL (N = 2.587); en anden acellulær kighostevaccine under forsøg (N = 2.566); helcelle kighoste DTP-vaccine (N = 2.102); eller DT-vaccine som placebo (Swedish National Bacteriological Laboratory, N = 2.574). Spædbørn blev immuniseret i alderen 2, 4 og 6 måneder.
Den gennemsnitlige opfølgningsvarighed var 2 år efter den tredje vaccinedosis. DAPTACELs beskyttende effekt mod kighoste efter 3 doser ved hjælp af Verdenssundhedsorganisationens (WHO) casedefinition (ÿ21 sammenhængende dage med paroxystisk hoste med dyrkning eller serologisk bekræftelse eller

Machine Translated by Google

epidemiologisk forbindelse til et bekræftet tilfælde) var 84,9 % (95 % konfidensinterval [CI] 80,1 til 88,6). DAPTACELs beskyttende effekt mod mild kighoste (ÿ1 dag med hoste bekræftet af laboratorietest) var 77,9 % (95 % CI 72,6 til 82,2). Beskyttelsen mod kighoste med DAPTACEL blev opretholdt i den 2-årige opfølgningsperiode.

For at vurdere antistofresponset på kighoste-antigenerne i DAPTACEL i den amerikanske befolkning blev 2 lotter af DAPTACEL, inklusive det lot, der blev brugt i Sweden I Efficacy Trial, administreret til amerikanske spædbørn i US Bridging Study. I dette studie blev antistofresponser efter 3 doser DAPTACEL givet til amerikanske børn i alderen 2, 4 og 6 måneder sammenlignet med dem fra en delmængde af de spædbørn, der var inkluderet i Sweden I Efficacy Trial. Assays blev udført parallelt på de tilgængelige sera fra amerikanske og svenske spædbørn. Antistofresponser på alle antigener var ens bortset fra dem på PRN-komponenten. For begge lotter af DAPTACEL var den geometriske gennemsnitskoncentration (GMC) og procentrespons på PRN hos amerikanske spædbørn (Lot 006, N = 107; Lot 009, N = 108) signifikant lavere efter 3 doser vaccine end hos svenske spædbørn (N = 83). I separate amerikanske og canadiske studier, hvor børn fik DAPTACEL i alderen 2, 4 og 6 måneder, med en fjerde dosis enten i alderen 17-20 måneder (canadisk studie) eller 15-16 måneder (tilfældig delmængde fra amerikansk studie), var antistofresponserne på hvert kighoste-antigen efter den fjerde dosis (canadisk studie N = 275; amerikansk studie N = 237-347) mindst lige så høje som dem, der blev set hos svenske spædbørn efter 3 doser. Selvom en serologisk korrelat for beskyttelse mod kighoste ikke er blevet fastslået, var antistofresponset på alle antigener hos nordamerikanske spædbørn efter 4 doser DAPTACEL i alderen 2, 4, 6 og 15-20 måneder sammenlignelig med det, der blev opnået hos svenske spædbørn, hos hvem der blev påvist effekt efter 3 doser DAPTACEL i alderen 2, 4 og 6 måneder.

I det amerikanske studie 005 blev spædbørn randomiseret til at modtage 3 doser VAXELIS i alderen 2, 4 og 6 måneder og DAPTACEL og PedvaxHIB [Haemophilus b-konjugatvaccine (meningokokproteinkonjugat)] i alderen 15 måneder eller kontrolgruppevacciner (3 doser Pentacel-vaccine i alderen 2, 4 og 6 måneder + RECOMBIVAX HB [hepatitis B-vaccine (rekombinant)] i alderen 2 og 6 måneder og DAPTACEL og ActHIB [Haemophilus b-konjugatvaccine (tetanustoksoidkonjugat)] i alderen 15 måneder). Alle forsøgspersoner modtog samtidig Prevnar 13 (pneumokok 13-valent konjugatvaccine [difteri CRM197-protein]) i alderen 2, 4, 6 og 15 måneder. For at fuldføre den primære vaccinationsserie med 4 doser mod kighoste modtog deltagerne i begge grupper DAPTACEL i en alder af 15 måneder og blev evalueret for immunresponser over for kighosteantigener en måned senere.

Non-inferioritetskriterierne for vaccineresponsrater og GMC'er for alle pertussisantigener blev opfyldt efter den fjerde dosis. (8)

14.4 Samtidig administrerede vacciner

I det amerikanske Bridging-studie blev DAPTACEL givet samtidig med Hib-konjugatvaccine (Sanofi Pasteur SA) i henhold til lokal praksis. Anti-PRP-immunresponset blev evalueret hos 261 spædbørn, der modtog 3 doser Hib-konjugatvaccine. En måned efter den tredje dosis opnåede 96,9 % anti-PRP-antistofniveauer på mindst 0,15 mcg/ml, og 82,7 % opnåede antistofniveauer på mindst 1,0 mcg/ml.

I det amerikanske studie, hvor spædbørn fik DAPTACEL samtidig med Hib-konjugatvaccine (tetanustoksoidkonjugat), IPV, 7-valent pneumokokkonjugatvaccine og hepatitis B-vaccine [se *Bivirkninger (6.1)]*, var 100,0 % af forsøgspersonerne (N = 1.050-) i en alder af 7 måneder
1.097) havde niveauer af beskyttende neutraliserende antistoffer (ÿ1:8 l/dil) for poliovirus type 1, 2 og 3; og

Machine Translated by Google

92,4 % (N = 998) opnåede anti-hepatitis B-overfladeantigenniveauer ÿ10,0 mIU/ml. Selvom der ikke er nogen etableret serologisk korrelat for beskyttelse for nogen af pneumokok-serotyperne, opnåede 91,3 %-98,9 % (N = 1.027-1.029) anti-pneumokok-polysaccharidniveauer ÿ0,5 mcg/ml for serotyperne 4, 9V, 14, 18C, 19F og 23F i en alder af 7 måneder, og 80,7 % (N = 1.027) opnåede et anti-pneumokok-polysaccharidniveau ÿ0,5 mcg/ml for serotype 6B. Seroresponsraten for fåresyge var lavere, når DAPTACEL blev administreret samtidig (86,6 %; N = 307) vs. ikke-samtidig (90,1 %; N = 312) med den første dosis MFR-vaccine [øvre grænse for 90 % konfidensinterval for forskel i rater (ikke-samtidig minus samtidig) > 5 %].

Der var ingen tegn på interferens i immunresponset over for mæslings-, røde hunde- og skoldkopper-antigenerne eller over for den fjerde dosis af den 7-valente pneumokokkonjugatvaccine ved samtidig administration af DAPTACEL.

I et randomiseret, parallelgruppe, amerikansk multicenter klinisk forsøg udført på børn i alderen 4 til 6 år blev DAPTACEL administreret som følger: samtidig med IPV (Sanofi Pasteur SA) efterfulgt 30 dage senere af Menactra [Gruppe A]; samtidig med Menactra efterfulgt 30 dage senere af IPV [Gruppe B]; eller 30 dage efter samtidig administration af Menactra og IPV [Gruppe C]. Sera blev indsamlet cirka 30 dage efter hver respektive vaccination. Når DAPTACEL blev administreret samtidigt med Menactra [Gruppe B], var antistofresponserne på PT, FHA og PRN (GMC), stivkrampe (% deltagere med antistofkoncentrationer ÿ1,0 IE/ml) og difteri (% deltagere med antistofkoncentrationer ÿ1,0 IE/ml) ikke ringere end dem, der blev observeret, når DAPTACEL (og IPV) blev administreret [Gruppe A]. Anti-FIM GMC'erne var marginalt lavere, når DAPTACEL og Menactra blev administreret samtidigt, men den kliniske signifikans er ukendt, da der ikke er etablerede serologiske korrelater for beskyttelse mod kighoste. Når DAPTACEL (og IPV) blev administreret 30 dage før Menactra [Gruppe A], var der en signifikant lavere serum-baktericid assay-human komplement (SBA-H)

GMT'er for alle 4 meningokok-serogrupper blev observeret sammenlignet med, når Menactra (og IPV) blev administreret 30 dage før DAPTACEL [Gruppe C]. Når DAPTACEL blev administreret samtidigt med Menactra [Gruppe B], var SBA-H GMT'er for meningokok-serogrupperne A, C og W-135 ikke-inferiøre i forhold til dem, der blev observeret, når Menactra (og IPV) blev administreret [Gruppe C]. Kriteriet for ikke-inferiøre blev kun marginalt overset for meningokok-serogruppe Y. [Se *Lægemiddelinteraktioner (7.1).]*

15 REFERENCER

1 Stratton KR m.fl. redaktører. Bivirkninger forbundet med børnevacciner; evidens for årsagssammenhæng. Washington DC: National Academy Press. 1994. s. 67-117.

2 Stainer DW, Scholte MJ. Et simpelt kemisk defineret medium til produktion af fase I Bordetella pertussis. J Gen Microbiol 1970;63:211-20.

3 Stainer DW. Produktion af difteritoksin. I: Manclark CR, redaktør. Referat af en uformel konsultation om Verdenssundhedsorganisationens krav til difteri-, stivkrampe-, kighoste- og kombinerede vacciner. United States Public Health Service, Bethesda, MD. DHHS 91-1174. 1991. s. 7-11.

4 Mueller JH, Miller PA. Variable faktorer, der påvirker produktionen af tetanustoksin. J Bacteriol 1954;67(3):271-7.

Machine Translated by Google

5 Sundheds- og Socialministeriet, Fødevare- og Lægemiddelstyrelsen. Biologiske produkter; bakterievacciner og toksoider; implementering af effektivitetsvurdering; foreslået regel. Federal Register 1985;50(240):51002-117.

6 Wharton M, et al. Difteritoksoid. I: Plotkin SA, Orenstein WA, redaktører. Vacciner. 4. udg. Philadelphia, PA: WB Saunders 2004 s. 211-28.

7 Wassilak SGF, et al. Tetanustoxoid. I: Plotkin SA, Orenstein WA, redaktører. Vacciner. 4. udg. Philadelphia, PA: WB Saunders 2004 s. 745-81.

8 VAXELIS® [fuldstændig produktinformation]. Toronto, ON: MSP Vaccine Company.

16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING

Hætteglasproppen til dette produkt er ikke lavet af naturgummilatex.

DAPTACEL leveres i et enkeltdosis hætteglas (NDC nr. 49281-286-58):

i pakninger med 1 hætteglas: NDC nr. 49281-286-01;

i pakninger med 5 hætteglas: NDC nr. 49281-286-05;

i pakninger med 10 hætteglas: NDC nr. 49281-286-10.

DAPTACEL skal opbevares ved 2° til 8°C (35° til 46°F). MÅ IKKE FRYSES. Produkt, der har været udsat for frost, bør ikke anvendes. Må ikke anvendes efter den udløbsdato, der er angivet på etiketten.

17 INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

Informer forælderen eller værgen om følgende:

- De potentielle fordele og risici ved immunisering med DAPTACEL.
- De almindelige bivirkninger, der er opstået efter administration af DAPTACEL eller andre vacciner, der indeholder lignende komponenter.
- Andre bivirkninger kan forekomme. Kontakt en sundhedsperson, hvis du har bivirkninger. bekymring.

Fremvis de vaccineinformationserklæringer (VIS), som kræves i henhold til den nationale lov om vaccineskader i forbindelse med børn fra 1986.

Fremstillet af:

Sanofi Pasteur Limited
Toronto, Ontario, Canada

Distribueret af:

Sanofi Pasteur Inc.

Swiftwater PA 18370 USA

Amerikanske patenter: 4500639, 4687738, 4784589, 4997915, 5444159, 5667787, 5877298.

DAPTACEL® er et registreret varemærke tilhørende Sanofi, dets associerede selskaber og datterselskaber.

Machine Translated by Google

R12-xx22 USA